

**PCT**ELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 45/06, 31/195, 31/375, 38/06, 31/015, 31/355, 47/00</b>	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/47534</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>29. Oktober 1998 (29.10.98)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/01941</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>18. April 1997 (18.04.97)</b>		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KLINGE PHARMA GMBH [DE/DE]; Berg-am-Laim-Strasse 129, D-81673 München (DE).		
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STANISLAUS, Fritz [DE/DE]; Halserspitzstrasse 12, D-81673 München (DE).		
(74) Anwälte: KOLB, Helga usw.; Hoffmann . Eitle, Arabellas- trasse 4, D-81925 München (DE).		
Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>		

**(54) Title:** STABILIZED MEDICAMENTS CONTAINING CYSTEINYL DERIVATIVES**(54) Bezeichnung:** STABILISIERTES ARZNEIMITTEL ENTHALTEND CYSTEINYLDERIVATE**(57) Abstract**

The invention relates to a stabilized medicament having cysteinyl groups containing active substances and NSAID compounds, wherein stabilization of the combination, specially the active substances containing cysteinyl groups, can be conducted with a mixture consisting of at least three antioxidant components. The medicament thus stabilized can preferably be used in the prophylaxis and therapy of inflammatory diseases.

**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft ein stabilisiertes Arzneimittel mit einem Gehalt an Cysteinylgruppen enthaltenden Wirkstoffen und NSAID-Verbindungen, wobei eine Stabilisierung der Kombination, insbesondere der cysteinylgruppenhaltigen Wirkstoffe mit einem Gemisch aus wenigstens drei antioxidativen Komponenten erfolgen kann. Der therapeutische und prophylaktische Einsatz dieses so stabilisierten Arzneimittels im medizinischen Indikationsbereich liegt bevorzugt auf dem Gebiet der Prophylaxe und Therapie entzündlicher Erkrankungen.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Amenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

**STABILISIERTES ARZNEIMITTEL ENTHALTEND CYSTEINYLDERIVATE**

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit einem Gehalt an Cysteinderivaten, die eine verbesserte Stabilität aufweisen.

Arzneistoffe mit einer Cysteinylgruppe stellen bedeutsame Vertreter des Arzneischatzes dar. Zu deren wichtigsten Verbindungen gehört das N-Acetylcystein, das bei verschiedenen Erkrankungen der Lunge und der Bronchien eine mukolytische Wirkung zeigt und deshalb bei deren Erkrankungen, z.B. Erkältungen und entzündeten Bronchien und gewissen asthmatischen Zuständen besonders als Sekretolytikum häufig verordnet wird. Daneben haben auch andere Cysteinderivate, wie das S-(Carboxymethyl)-cystein oder das N-Acetyl-3-[2-benzoylethyl]-thioalanin (Bencistein) bei den vorgenannten Indikationen eine gewisse Bedeutung als Sekretolytika erlangt.

Eine andere wichtige Gruppe therapeutisch eingesetzter Cysteinderivate stellen vor allem sogenannte Detoxikationsmittel oder Detoxicantien dar, die als physiologische Entgiftungsmittel oder auch Leberschutzmittel eingesetzt werden. Darunter fallen beispielsweise das  $\gamma$ -L-Glutamyl-L-cysteinylglycin (Glutathion), welches u.a. auch als Anabolikum angewendet wird, oder das L- $\beta$ , $\beta'$ -Dithiodialanin (Dicystein), das insbesondere gegen Eiweißmangelschäden, Leberparenchymerkrankungen, Schwangerschaftstoxikosen oder Furunkulose verordnet werden kann.

Es hat sich jedoch herausgestellt, daß sich das acetylierte Cystein gegenüber der Ausgangssubstanz Cystein im Körper durch erhöhte pharmakokinetische Stabilität auszeichnet. Dies wird darauf zurückgeführt, daß der oral aufgenommene Wirkstoff nicht nur als freie Substanz, sondern darüber hinaus auch über Disulfidbrücken reversibel an Proteine gebunden oder fest in Proteine inkorporiert vorliegt. Die dabei entstandenen Disulfidbrücken zwischen dem N-Acetylcystein und

den Proteinen sind zwar labil, sodaß der wieder freisetzbare Wirkstoff im Organismus seine Aktivität entfalten kann, bilden aber die Ursache dafür, daß der Wirkstoff geschützt ist. In den Arzneimitteln liegen diese Wirkstoffe jedoch nicht in ihrer physiologischen Schutzform vor, sodaß jene schon während der Lagerung des sie enthaltenden Arzneimittels in Form von Granulaten, Komprimaten, Lösungen odgl. erheblichen nachteiligen Einflüssen beispielsweise durch Feuchtigkeit, Wärme, Sauerstoff oder atmosphärischen oxidativen Schadstoffen im Zusammenhang mit Ozon, z.B. Singulettsauerstoff, Sauerstoffradikalen Stickoxiden und anderen Umweltnoxen ausgesetzt sind.

Das vorstehend erwähnte Dicystein weist zwar bereits die genannte Disulfidbrücke auf, diese ist aber ebenfalls gegenüber den vorstehend aufgeführten Umwelteinflüssen und schädlichen Lagerungseinwirkungen empfindlich. Dies gilt insbesondere gegenüber Licht oder Beleuchtung, Wärme oder Säuren, wie dies bei der beliebten Einnahme derartiger Präparate in Tees oder als Brausezubereitungen zur Behandlung der vorstehend genannten Indikationen in äußerst nachteiliger Weise der Fall ist. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn entsprechend der Empfehlung des Beipackzettels im Arzneimittel das im Handel erhältliche Brausepulver oder -granulat bzw. -tabletten oder Granulat, Tabs oder andere Instantzubereitungen mit einem Gehalt an den jeweiligen Wirkstoffen zur Einnahme in Wasser, heißem Tee oder in Fruchtsäften aufgelöst werden sollen.

So wurde gemäß EP-A-0 349 797 festgestellt, daß N-Acetylcystein-Zubereitungen bei der Einnahme mit Tee relativ instabil sind, sodaß bei längerem Stehenlassen der Zubereitung ein beträchtlicher Wirkstoffabbau zu verzeichnen ist. Dieses Problem wird gemäß dieser Publikation durch die Zugabe von Ascorbinsäure bzw Ascorbat gelöst, wobei die Mengenanteile an Ascorbinsäure zum Wirkstoff in bevorzugter Weise 5 bis 100 Teile und noch bevorzugter 10 bis 50 Teile Ascorbinsäure zu

100 Teilen betragen. Dabei werden gemäß der Vergleichskurven Einzelgaben von 25, 50 und 100 mg Ascorbinsäure erreicht.

Es hat sich in der Praxis herausgestellt, daß die in der obigen Druckschrift EP-A-0 349 797 vorgeschlagenen Stabilisationsmaßnahmen aus den folgenden Gründen in vielen Fällen unzureichend sind: Mit steigenden Mengen an Ascorbinsäure wird der pH-Wert in den sauren Bereich verschoben, sodaß bestimmte oxidative Einflüsse vermehrt auftreten; darüber hinaus kann der saure Geschmack der Zubereitung in unangenehmer Weise für eine Reihe von Patienten inakzeptabel sein, insbesondere bei einer Einnahme in Früchtetee, Fruchtsäften usw, wobei in gegenläufiger Weise die Stabilität von Verbindungen, wie beispielsweise des oben-stehend erwähnten Dicysteins besonders im sauren Milieu nach-teilig beeinflußt wird; des weiteren haben neuere Forschungen ergeben, daß die tägliche Vitaminaufnahme aufgrund von zum Teil unkontrollierten Anreicherungen häufig eingenommener Lebensmittel, beispielsweise bei Fruchtsäften, Fertigkost, Früchtetees etc ein unter physiologischem Aspekt durchaus unerwünschtes Ausmaß annehmen kann. Dies gilt besonders für die Ascorbinsäure, deren Menge in den genannten Nahrungsmitteln infolge der künstlichen Zusätze ein Vielfaches des Tagesbedarfes, sogar den erhöhten täglichen Bedarf erkrankter Personen, mit anderen Worten, die physiologisch sinnvolle Zufuhr weit überschreiten kann. Dies gilt in gleicher Weise auch für Vitamine oder deren Vorstufen, z.B. Carotinoide oder Vitamin E, die sehr verbreitet in vielfach unkontrollierter Weise, sei es ärztlich zur Vitaminmangelprophylaxe oder für therapeutische Zwecke verordnet, rezeptfrei als Vitaminpräparate oder über vitaminisierte Fruchtsäfte, Gemüsesäfte oder andere Lebensmittel eingenommen werden.

Es ist auch bekannt, daß Arzneimittel, insbesondere solche, die im Gegensatz zu Impfstoffen keine ununterbrochene Kühlkette erfordern, durch Transport und/oder Lagerung in heißen Sommermonaten selbst in an sich kühleren Ländern, wie denen

nördlicherer Breitengrade, ganz abgesehen von Mittelmeerländern oder den Tropen, massiven Wirkstoffverlusten selbst nach relativ kurzen Lagerungszeiten ausgesetzt sein können. Durch ausgereifte Verpackungstechniken sind zwar ausgeklügelte Folienbeschichtungen entwickelt worden, die lange Lagerzeiten von Arzneimitteln selbst bei hohen Temperaturen und Feuchtigkeitswerten ermöglichen; diese erfordern jedoch einen aufwändigen Maschinenpark und teure Rohstoffe bei Herstellung der Folien und deren zum Teil mehrlagiger Beschichtung, aber auch beim Einsiegeln der fertigen Dosiseinheiten. Der Platzbedarf aufgrund der großen Abmessungen der Blisterpackungen ist erheblich, sodaß sich schon allein der Transport aufgrund der großen Verpackungsvolumina sehr unwirtschaftlich gestalten kann. Ein noch größeres Problem stellen dabei ökologische Schwierigkeiten dar, beispielsweise bei der aufwendigen Entsorgung von PVC oder fluorhaltigen Polymeren, sodaß der Einsatz derartiger, hinsichtlich der Lagerstabilität verbesserte Verpackungen unerwünscht geworden ist.

Die Anmelderin sah sich deshalb vor die Aufgabe gestellt, einerseits die Stabilität Cysteinylgruppen enthaltender Zubereitungen im Hinblick auf die dargelegte Problematik nicht nur zu verbessern, sondern gleichzeitig unerwünscht hohe Stabilisierungsmengen an Ascorbinsäure bzw. Ascorbat herabzusetzen.

Die Aufgabe einer in vielfacher Hinsicht zu verbessernden Stabilisierung stellt sich umso vordringlicher, als die Anmelderin herausgefunden hat, daß Cysteinyldeivate zur kombinierten Verwendung bei der Verabreichung von nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAID) und Analgetika, wie beispielsweise Diclofenac, geeignet sind. Darüber hinaus hat die Anmelderin auch gefunden, daß der entzündungshemmende Effekt derartiger NSAID-Wirkstoffe durch die kombinierte Verabreichung bzw. durch entsprechende Kombinationsarzneimittel zusammen mit den Cysteinyldeivaten, insbesondere Glutathion oder N-Acetylcystein in überadditiver, das heißt synergistischer Weise ver-

stärkt wird, z.B. bei der Behandlung entzündlicher Bronchienerkrankungen. Dadurch lassen sich nicht nur die schädlichen Nebenwirkungen dieser Pharmaka in unerwarteter Weise reduzieren, sondern auch deren therapeutische Wirksamkeit, beispielsweise bei entzündlichen Erkrankungen überraschenderweise steigern. Zur Erzielung der maximal möglichen synergistischen Effekte ist es daher wünschenswert, die volle Wirkung der Cysteinyldeivate, wie zum Beispiel des  $\gamma$ -L-Glutamyl-L-cysteinylglycins zur Entfaltung zu bringen, was nur durch geeignete weitere stabilisierende Zusätze bzw Maßnahmen bei möglichst geringen Mengen an Ascorbinsäure möglich ist.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise dadurch gelöst, daß ein stabilisiertes Arzneimittel mit einem Gehalt an Cysteinyl- oder Dicysteinylverbindungen, insbesondere N-Acetyl cystein gegen Bronchien- und Lungenerkrankungen und/oder Glutathion bzw.  $\gamma$ -L-Glutamyl-L-cysteinylglycin, ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (NSAID) und/oder nichtsteroidalen Analgetikum, insbesondere Diclofenac zur Unterdrückung von Organ-, insbesondere Leber- und Entzündungsschäden als alleinige(n) Wirkstoff(e) bereitgestellt wird, worin ein Stabilisatorgemisch, bestehend aus mindestens 3 Komponenten der Reihe

- a) Ascorbinsäure (Vitamin C) oder dessen Salzen oder Estern,
- b) einem oder mehreren Tocopherolen (Vitamin E),
- c) einem oder mehreren Carotinoiden und/oder Vitamin A,
- d) einem oder mehreren natürlichen oder synthetischen Flavonoiden, Bioflavonoiden, Flavanolen oder Catechinen einschließlich Anthocyane und Derivaten wie Glykosiden

neben erforderlichenfalls für parenterale, perorale, topische oder rektale Verabreichungsformen pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen, Additiven und/oder Trägerstoffen enthalten ist.

Das stabilisierte Arzneimittel kann als nichtsteroidales Antiphlogistikum bzw. Analgetikum einen oder mehrere Stoffe enthalten, die aus der aus Paraaminophenolen, insbesondere Paracetamol, Salizylaten, insbesondere Acetylsalicylsäure, Diflunisal oder Cholinsalicylat, Essigsäurederivaten wie Indometacin oder Acemetacin, Propionsäurederivaten, insbesondere Ibuprofen, Ketoprofen oder Naproxen, Indolderivaten, insbesondere Sulindac, Oxicamderivaten, wie Piroxicam, Fenamatderivaten wie Mefenaminsäure oder Pyrazolderivaten, insbesondere Phenylbutazon, Phenazon, Propyphenazon oder Metamizol, bestehenden Gruppe sowie deren ggf. existierenden pharmakologisch aktiven Enantiomeren oder anderen optischen Isomeren ausgewählt sein können.

In dem erfindungsgemäß stabilisiertem Arzneimittel kann der Bestandteil b) aus einer oder mehreren Verbindungen sowie deren Derivaten natürlichen oder synthetischen Ursprungs der Reihe  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Tocopherol wie auch das all-rac- $\alpha$ -Tocopherol, Tocol,  $\alpha$ -Tocopherolhydrochinon,  $\alpha$ -Tocopherolchinon, deren Derivaten wie den Acetaten, Succinaten, Nicotinaten oder Poly(oxyethylen)succinaten, Ubichinonen, (Bovichinonen), (Plastochinonen), Menachinonen, ausgewählt sein.

Eine weitere erfindungsgemäße Ausgestaltung besteht darin, daß der Bestandteil c) aus einer oder mehreren Verbindungen sowie deren Derivaten natürlichen oder synthetischen Ursprungs der Reihe Canthaxanthin, Rhodoxanthin, Capsorubin, Zeaxanthin,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ - und/oder  $\zeta$ -Carotin, Lycopin, Capsanthin, Cryptoxanthin, Crocetin, Lutein, Decapren- $\beta$ -Carotin, Dodecapren- $\beta$ -Carotin, Astaxanthin, Violaxanthin oder Bixin ausgewählt ist.

In einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Arzneimittels ist der Bestandteil d) aus einer oder mehreren Verbindungen sowie deren Derivaten natürlichen oder synthetischen Ursprungs der Reihe der Flavanoide bzw Bioflavanoide wie dem Chrysin, Apigenin, Fisetin, Kämpferol, Luteolin, Galangin, Gossypetin, Morin, Myricetin, Naringin, Quercetin, Robinetin, Anthocyaninen, Rutin, Hesperidin, Taxifolin, Catechin, Epicatechin, Epicatechingallat, Gallocatechin, Epigallocatechingallat, Tangeretin, Eriodictyol, Naringenin, Rutin, Troxerutin (Quercetin-rutosid), Aesculin, Aesculetin, Skimmin, Umbelliferon, entsprechenden anderen Glykosiden wie Aesculosid oder Anthocyanosiden, Rutosiden wie dem Tri-(hydroxyethyl)rutosid, Ruscogeninen, O-( $\beta$ -Hydroxyethyl)-rutosiden sowie natürlichen Extrakten aus Citrusfrüchten, Myrtillum Arten, Melilotus Arten, Hypericum Arten, oder anderen Bioflavanoide liefernden Pflanzenextrakten bestehenden Gruppe ausgewählt.

Gemäß einer weiteren erfindungsgemäßen Ausgestaltung enthält das Arzneimittel ein zusätzliches Stabilisierungsmittel gemäß der Komponente d) in Form einer oder mehrerer Verbindungen sowie deren Derivate natürlichen oder synthetischen Ursprungs, die aus der Reihe der Polyphenole wie Kaffeesäureester, Kaffeesäureamiden, Ethoxyquin, Carnosinsäure, Carnosol sowie deren Derivaten, Auszügen aus Thea Arten, Rosmarin Arten oder anderen derartige natürliche Phenolverbindungen liefernden Pflanzenextrakten ausgewählt sind.

In bevorzugter Weise können die erfindungsgemäßen stabilisierten Arzneimittel einen Gehalt an Spurenelementen, vor allem an Selen, z.B. als Natriumselenit oder -selenat aufweisen, das nicht nur einen zusätzlichen stabilisierenden Effekt auf die Arzneiform selbst ausübt, sondern auch in überadditiver Weise einen verstärkenden therapeutischen und prophylaktischen Effekt bei den vorliegend beschriebenen Indikationen z.B. bei Entzündungen oder mit toxischen Effekten freier Ra-

dikale zusammenhängenden Erkrankungen. Die Einzeldosen in mg betragen z.B. ca. 0,01, 0,02, 0,05, 0,1; die Tagesdosen in mg z.B. ca. 0,1, 0,2, 0,24, 0,4, 0,5 bis maximal 0,8 oder 1,0, welch letztere Dosis 1000,0 µg entspricht.

Ferner besteht eine bevorzugte Ausgestaltung des erfindungsgemäß stabilisierten Arzneimittels darin, daß flüssige wässrige oder Lipide enthaltende Zubereitungen Solubilisatoren einen Lösungsvermittler aus der Reihe der Phospholipide, beispielsweise Lecithinen oder Polyoxyethylenglycerolfettsäureester in Form von Monolaurat, Monostearat, Monooleat, Triricinoleat oder Trihydroxystearat (Cremophor ), Tegin -Typen, als ggf. neben organischen, pharmazeutisch verträglichen Lösungsmitteln wie Alkoholen in Form von Ethanol, Isopropanol, Butanol enthalten können. Der oder mehrere der obenstehend definierten Wirkstoffe, insbesondere das N-Acetylcystein oder der NSAID-Arzneistoff können in liposomaler, feinst verteilter oder Targetform vorliegen.

Gemäß einer besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Ausgestaltung beträgt in dem stabilisierten Arzneimittel das Mengenverhältnis von (i) dem Cysteinyl- bzw. Dicysteinyllderivat, insbesondere N-Acetylcystein und/oder (ii) Glutathion ( $\gamma$ -L-Glutamyl-L-cysteinylglycin) : (iii) einem oder mehreren nichtsteroidalen Antiphlogistikum/Analgetikum (NSAID) : (iv) Stabilisatorgemisch

0 bzw. 0,05-2,0 Gew.-T. (i) und/oder 0 bzw. 0,05-2,0 Gew.-T. (ii) : 0 - 2,0 bzw. 4 oder 5 Gew.-T. (iii) : 0,02 bzw. 0,05 - 1,0 Gew.-T. (iii).

In unerwarteter Weise hat sich herausgestellt, daß die stabilisierende Wirkung der Ascorbinsäure im Vergleich zu den gemäß EP-A-0 349 797 benötigten Mengen in überadditiver Weise gesteigert ist. So ist die Menge von 10 mg, die gemäß dem in dieser Publikation dargestellten Diagramm einen stabilisie-

renden Effekt hat, ausreichend, die besten aus jenem Diagramm ersichtlichen Stabilitätswerte zu erreichen oder sogar zu übersteigen. Das heißt, der stabilisierende Effekt läßt sich durch die Wahl der übrigen Stabilisatorkomponenten so einstellen, daß die Ascorbinsäuremenge auf den erwünschten niedrigen Pegel beispielsweise bis herab auf 2,3 oder 5 mg pro Dosiseinheit einreguliert werden kann, wobei sich die Gesamtstabilität sogar noch steigern läßt.

Als Dosiseinheiten für die Wirkstoffe kommen im Rahmen des vorstehenden Mengenverhältnisses in bezug auf die Verbindungen (i), (ii) und (iii) jeweils beispielsweise 50 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 200 mg, 50 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg oder 1000 mg in Betracht. Dies gilt in typischer Weise für die oben angeführten Cysteinyl- wie auch NSAID-Verbindungen, insbesondere N-Acetylcystein und Diclofenac, aber auch für die analog strukturierten und/oder bioäquivalent wirksamen Arzneistoffe. Die jeweiligen Tagesdosen können pro Patient und einzelnen Wirkstoff bzw. den vorstehend bezeichneten Wirkstoffgruppen bei jeweils 300 mg, 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg und bis zu 3000, in Extremfällen bis zu 4000 mg oder 5000 mg betragen. Dementsprechend können die Mengenanteile an dem Stabilisatorgemisch (iv) im Arzneimittel pro Dosiseinheit bzw. Einzeldosierung, wie oben für die Wirkstoffe angegeben, bis zu 500 mg betragen, aber auch niedriger als 50 mg sein, beispielsweise kann die Menge an (iv) z.B. nur 5mg, 10mg, 20mg, 25mg oder 30mg betragen. Der jeweilige Anteil an Ascorbinsäure pro Dosiseinheit braucht über nicht 50 mg hinauszugehen. Die Mengenanteile der übrigen Stabilisatoren b), und/oder c) und/oder d) können je nach dem gewünschten Zweck innerhalb des vorgegebenen Rahmens gewählt werden, z.B. 10 mg bzw. Gew.-T. a) + 30 mg bzw. Gew.-T. b) + 60 mg bzw. Gew.T. d) oder 5 mg bzw. Gew. T. a) + 20 mg bzw. Gew.-T. c) + 75 mg bzw. Gew.-T. d) oder 5 mg bzw. Gew.-T. a) + 15 mg bzw. Gew.-T a) + 25 mg bzw. Gew.-T. b) + 60 mg bzw. Gew.-T. c).

Diese Mengenverhältnisse innerhalb des Stabilisatorgemisches wie auch der Wirkstoffe lassen sich frei variieren, sodaß die vorstehenden Anteile der Stabilisatorkomponenten und Wirkstoffdosierungen lediglich beispielhaft zu verstehen sind. Die Stabilisatormenge läßt sich je nach Wirkstoffdosis reduzieren, wie halbieren, dritteln, vierteln oder auch vervielfachen, wie verdoppeln, verdreifachen usw. Ein Stabilisatorgemisch aus 4 Komponenten kann sich pro Dosiseinheit aus 12 mg bzw. Gew.-T. a) + 24 mg bzw. Gew.-T. b) + 24 mg bzw. Gew.-T. c) + 40 mg bzw. Gew.-T. d) zusammensetzen. Die jeweiligen Einzeldosen der Komponenten des Stabilisatorgemisches können innerhalb der vorgegebenen Mengenverhältnisse, ausgedrückt in Gewichtsteilen, z.B. in Milligramm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 100 oder 120 mg. Bevorzugt betragen sie jedoch nicht mehr als 150 oder 200 mg. Dabei können diese Gewichtsteile auch jeden dazwischen befindlichen geraden oder ungeraden Wert annehmen. Das jeweils zweckmäßige Mengenverhältnis der Komponenten untereinander, beispielsweise die Ascorbinsäureverbindung zu Flavonoiden, Carotinoiden, Tocopherolen und/oder Polyphenolen und/oder den entsprechenden oben erwähnten Extrakten läßt sich durch übliche Stabilisationsuntersuchungen, wie Tests unter verschärften Bedingungen, z.B. bei erhöhter Feuchtigkeit und Temperatur in relativ einfacher und bekannter Weise je nach den eingesetzten, ggf. kombinierten Wirkstoffen einstellen.

Die Wirkstoffe aus der Gruppe der Cysteinylverbindungen können getrennt von Arzneiformen bzw. Dosiseinheiten mit einem Gehalt an den NSAID-Arzneistoffen zu stabilisierten Arzneimitteln verarbeitet werden, das heißt, genauer gesagt, es lassen sich in einer Arzneipackung beispielsweise orale, feste Arzneiformen, z.B. Tabletten mit einer oder mehreren Cysteinylverbindungen und Ampullen mit einem Gehalt an einer oder mehreren NSAID-Antiphlogistika getrennt nebeneinander anordnen. Mit anderen Worten, es lassen sich im Falle einer Kombination der beiden Wirkstoffgruppen das eine Cysteinyl-

verbindung enthaltende Mittel einerseits und die ein nichtsteroidales Antiphlogistikum enthaltende Arzneiform unabhängig voneinander, z.B. etwa zum gleichen Zeitpunkt oder zeitlich verschoben, applizieren, beispielsweise das N-Acetylcystein 3 - 4 mal täglich, und das NSAID, wie Diclofenac 1 - 2 mal täglich. Das dabei einzuhaltende Therapie- und Dosisschema wird vom Arzt individuell je nach Patient, dessen Krankheitsbild und physiologischem Status festgelegt und bewegt sich im Rahmen der allgemein bekannten Verabreichungsschemata oder innerhalb der ärztlichen individuellen Dispensierung und Rezeptierung.

Im Falle der Kombination einer oder mehrerer cysteinylhaltiger Verbindungen mit den NSAID-Antiphlogistika/Analgetika kommen auch entsprechende Arzneimittel mit einem Gehalt an Stoffen aus den beiden Wirkstoffgruppen bzw. getrennt vorliegende oder zu verabrechende Arzneipackungen für die Kombinationen in Betracht, die nicht in besonderer Weise mit obigem Stabilisatorgemisch versehen sind. Die hierfür in Frage kommenden Dosierungen der Wirkstoffe entsprechen den obenstehend genannten. Im Falle der Wirkstoffkombinationen ohne Stabilisatorzusatz ist eine verringerte Stabilität und bei verschiedenen untenstehend genannten medizinischen Indikationen, insbesondere solchen im Zusammenhang zur Unterdrückung der Bildung freier Radikale oder deren Unschädlichmachen bzw. Entgiften/Detoxikation eine verminderte Aktivität in Kauf zu nehmen. Für die Wirkstoffkombinationen der Verbindungsgruppen (i) plus ggf. (ii) plus ggf. (iii) gelten die vorstehend genannten Dosierungen, Dosiseinheiten und Mengenverhältnisse in gleicher Weise.

Die so stabilisierten Arzneimittel können in Form von ggf. überzogenen, magensaftresistenten und/oder retardierten Kapseln, Komprimaten, Sublingual- oder Kautabletten, Kaugummi, Pastillen, Brausezubereitungen, Tabs, Granulaten, Pellets, Mikrokapseln, Trockensaft, Pulver, Injektions- und Infusionspräparaten, Suppositorien, Rektal- oder Vaginalkapseln,

Tropfen, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosolen, Vernebler, Zerstäubern, Sprays, Liposomenzubereitungen, transdermalen Zubereitungen, Pflastern, Pasten, Emulsionen, Cremes oder Gelen, Otologika, Ophthalmologika, Ovula oder Instillationslösungen vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Arzneiformen können insbesondere in Form von Granulat, Trockensaft, Pellets oder Liposomenzubereitung, einer Brausetablette, Brausegranulat oder Tabs vorliegen, wobei der Wirkstoff oder die Wirkstoffe (i) als Cysteinylverbindung in Einzeldosierungen von 10mg, 20mg, 25mg, 50mg, 100 mg oder 200 mg oder der jeweils 2-, 3-, 4- oder 5-fachen Menge davon, insbesondere als N-Acetylcystein zusammen mit dem Stabilisatorgemisch aus mindestens 3 oder 4 Komponenten a), b), c) und d) aus der Reihe Ascorbinsäureverbindung, Vitamin A (Carotinoide), Vitamin E (Tocopherole) und/oder einem oder mehreren Flavonoiden wie Rutin, Aesculin, Catechin, pflanzlichen Polyphenolen wie Kaffeesäure und/oder einem oder mehreren bioflavonoidhaltige Extrakte aus Citrusfrüchten in Einzeldosierungen von jeweils 2,0mg, 2,5mg, 5,0mg, 10mg oder 20mg bzw. der jeweils 2-, 3-, 4-, 5- oder 10-fachen Menge davon, ggf. in Kombination mit Glutathion (ii) in Einzeldosierungen von 25mg 50mg, 100mg, 200mg oder 250mg bzw der jeweiligen 2-, 3- oder 4-fachen Menge davon und ggf. weiter in Kombination mit (iii) NSAID-Verbindungen, insbesondere mit Diclofenac jeweils in einer Menge 25mg, 50mg, 100mg oder 200mg bzw der jeweiligen 2-, 3-, 4-, 5- oder 10-fachen Menge davon zusammen mit üblichen Tablettier- und Granulierhilfsstoffen sowie im Falle von Brausezubereitungen, mit Kohlendioxid entwickelnden organischen Säuren wie Zitronen- oder Weinsäure und Carbonaten wie Natriumhydrogencarbonat, Granulierhilfsstoffen, Aromastoffen, Süßungsmitteln wie Saccharin und/oder Zuckern wie Mannit, Sorbit und erforderlichenfalls üblichen Trägerstoffen zur fertigen Arzneiform verarbeitet werden.

Bei der Verabreichung der erfindungsgemäßen, insbesondere stabilisierten Arzneimittel hat sich herausgestellt, daß diese Pharmaka eine Reihe von physiologisch bedeutsamen, wertvollen Eigenschaften und Effekten zeigen, beispielsweise eine Reduzierung von Muskelschäden durch physiologisch oxidativen Stress, Hintanhalten von diabetischen Gefäßschäden, Verminderung oxidativen Stresses bei Rauchern, Verminderung von (Spät) Schäden bei Cytostatikaverabreichung, insbesondere ausgelöst durch deren Langzeitapplikation, protektive Wirksamkeit gegen Hautschäden durch übermäßige UV-Strahlung oder andere schädliche Bestrahlungen oder Witterungseinflüsse, vornehmlich bedingt durch oxidative Einwirkungen von Luftverunreinigungen, beispielsweise durch Ozon, Stickoxide, Sauerstoffradikale, Singulettsauerstoff und andere aggressive Radikale.

Als weiterer günstiger Effekt des erfindungsgemäßen, eine Cysteinylverbindung enthaltenden, insbesondere stabilisierten Arzneimittels mit der damit verbundenen Erhöhung des Antioxidantienstatus im Organismus ist eine günstige Reduzierung der Entzündungsmediatoren synthese und Bildung von Thromboxan sowie des die Zellproliferierung fördernden Faktors PDGF (platelet-derived growth factor) im Zusammenhang mit der Zufuhr von  $\omega$ -3-polyungesättigten Fettsäuren ( $\omega$ -3-PUFA) zu verzeichnen, sei es, daß die Aufnahme mit der Nahrung, sei es in Form von arzneilichen Ergänzungsmitteln erfolgt. Dies gilt auch für eine in diesem Falle eintretende Senkung erhöhter Fibrinogenkonzentrationen, sodaß die Wirkung der NSAID in unerwarteter Weise durch die erfindungsgemäße Kombination insbesondere mit einem Gehalt an Glutathion oder dessen physiologischem Vorläufer bzw. dessen Estern als Cysteinylverbindungen begünstigt wird.

Die letztgenannten Cysteinderivate und damit vergleichbare Cysteinylverbindungen spielen eine Rolle bei den antioxidati-

ven Schutzmechanismen bei durch Lungen- und Bronchialerkrankungen, übermäßigem Tabakrauchen, Ozonbelastungen und toxischen, in der Luft vorhandenen Radikalen verursachten Entzündungsprozessen und Noxen, die ebenfalls mit verstärkter Entzündungsmediator-, Entzündungszellen- und freie Radikalproduktion verbunden sind. Es wurde erfindungsgemäß festgestellt, daß bereits die alleinige Verabreichung vorgenannter Cysteinylverbindungen zusammen mit dem erfindungsgemäßen Antioxidantiengemisch ohne weitere Wirkstoffe, d.h. auch ohne NSAID, entzündungshemmende Effekte bewirkt und ferner, daß die durch Entzündungen verursachten physiologischen Schäden in jeweils überadditiver Weise verringert werden.

Dabei sind diese vorteilhaften Wirkungen insbesondere an verschiedenen Organen, wie Lunge, Niere, Leber oder Herz zu verzeichnen, welche Organe durch entsprechend nachteilige Umwelteinflüsse, wie Luft-, Wasser- und Nahrungsmittelschadstoffen besonders starken Belastungen unterworfen sind, die der Organismus aus eigener Kraft oft nicht mehr zu bewältigen imstande ist, sodaß aufgrund der Einwirkung von Umweltnoxen zahlreiche, z.T. irreparable Organschäden und chronische Erkrankungen an der Tagesordnung sind. Dies gilt umso mehr, als der in zahlreichen Lebensmitteln, z.B. Gemüse oder Früchten natürlich vorkommende Gehalt an beispielsweise Glutathion durch Lagerung oder Bearbeitung stark vermindert sein kann. Die erfindungsgemäßen cysteinylhaltigen Arzneimittel eignen sich deshalb nicht nur zur überadditiven Substitution cysteinylhaltiger Substanzen, sondern auch ganz hervorragend zur Prophylaxe und Therapie von stresbedingten, bevorzugt von entzündlichen Erkrankungen der vorstehend genannten Organe wie Pneumonie, Hepatitis, Nephritis, Arteriosklerose, Venenkrankungen, Arteriitis unterschiedlicher Genese oder auch Immun- bzw. Autoimmunerkrankungen, Transplantatabstoßungen, insbesondere entzündlicher Art, diabetischer Spätfolgen an Gefäßen, Niere und Retina etc, Strahlenschäden, Perfusions- oder Reperfusionsbeschäden, besonders auch zum Kompensieren von durch Arzneimittel bedingten Folgeschäden, z.B. nach Antibiotika.

tika-, Analgetika- oder Cytostatikaverabreichung usw. Die erfindungsgemäßen stabilisierten cysteinylhaltigen Arzneimittel eignen sich auch zum Entgiften nach Toxizitätseinwirkungen der verschiedensten Noxen, beispielsweise u.a. von zytotoxischen Lipidperoxidationsprodukten. Die vorliegenden erfindungsgemäß stabilisierten Zubereitungen stellen deshalb auch ein ausgezeichnetes Puffersystem für den Redoxzustand der Zelle aufgrund der vorhandenen SH- und Disulfidgruppen dar, sodaß die vorstehend beschriebenen Effekte besonders stark wirksam werden. Bevorzugt lassen sich die erfindungsgemäßen, insbesondere stabilisierten, Cysteinylverbindungen enthaltenden Arzneimittel im Zusammenhang mit einer Inhibition oder Prophylaxe der Apoptose in vorteilhafter Weise einsetzen, zum Beispiel im Gefolge einer arzneilichen Normalisierung der Koronardurchblutung, wobei das an einen Infarktbezirk angrenzendes Gewebe infolge der Durchblutungssteigerung vermehrt mit schädlichen freien Radikalen überschwemmt wird. Dieser toxische Effekt läßt sich durch die erfindungsgemäßen Arzneimittel in günstiger Weise therapeutisch und prophylaktisch beeinflussen. Die Zell- bzw. Gewebsmechanismen der Apoptosevorgänge sind beispielsweise in "Apoptosis and Programmed Cell Death in Immunity", J.J.Cohen, R.C.Duke, V.A.Fadok und K.S.Sellins, Annual Review of Immunology, Bd.10, (1992), Seiten 267-293 oder "Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications, British Journal of Cancer, Bd.26, (1972), Seiten 239-257 eingehend beschrieben.

Die Wirkung des erfindungsgemäß mit der Antioxidantienmischung stabilisierten Arzneimittels läßt sich weiter durch die Herstellung von Liposomenzubereitungen steigern, wobei feinste Teilchen der Cysteinylverbindungen und/oder NSAID-Wirkstoffe in üblicher Weise mit einer Membran überzogen werden.

Es konnte auch festgestellt werden, daß sich die erfindungsgemäßen cysteinylhaltigen Pharmaka in Form von flüssigen Zu-

bereitungen, z.B. Lösungen mit einem Gehalt an der obenstehend definierten Antioxidantienmischung zur verlängerten Kon servierung oder der Perfusion von Organen zur autogenen oder allogenen Transplantation, beispielsweise von Herz, Leber, Niere, Lunge, Gefäßen, wie Venen, Pankreas oder Inselzellen geeignet sind.

Eine weitere medizinische Indikation des erfindungsgemäßen, insbesonderestabilisierten Arzneimittels aufgrund seiner detoxifizierenden Wirkung auf Kanzerogene ist zur Prophylaxe des Bronchialkarzinoms und anderer Karzinome applizierbar. Bei der Therapie jener speziellen neoplastischen Neubildung kann, wie obenstehend ausgeführt, das erfindungsgemäße Arzneimittel auch in Kombination mit einem Cytostatikum appliziert werden. Somit ergibt sich nicht nur eine Unterdrückung bei der Entstehung oder der Wirkung bereits vorhandener carcinogener Substanzen, sondern gleichzeitig auch eine vorteilhafte entgiftende Wirkung der teilweise mit starken Nebenwirkungen behafteten Cancerostatika, Immunsuppressiva und Cytostatika.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften des erfindungsgemäßen Arzneimittels übt dieses auch ohne zusätzlichen Gehalt an NSAID eine prophylaktische und therapeutische Wirkung bei Entzündungserkrankungen wie rheumatischen Erkrankungen, z.B. Arthritiden oder Venenerkrankungen, hämorrhoidal er Symptomatik, Thrombopathien oder Thrombosen aus, sodaß eine Anwendung bei gegenüber üblichen Antirheumatika bei sensiblen Patienten eine unerwartete Verkürzung des Erkrankungsverlaufes zu verzeichnen ist. Dies ist, wie oben ausgeführt, eine weitere günstige, vorteilhafte Eigenschaft des vorliegenden Arzneimittels insbesondere mit einem Gehalt an dem Stabilisatorgemisch.

Bezüglich des Standes der Technik zu liposomalen Zubereitungen, beispielsweise von N-Acetylcystein-Liposomen, sei auf die US-A-4 895 719 (=EP-A-0 223 831) und die Publikation WO-

A-9 116 882 hingewiesen, deren Herstellungsverfahren hiermit eingeschlossen werden.

#### **Therapeutische Darreichungsformen**

Die Herstellung von Arzneimitteln mit einem Gehalt an den obenstehend genannten Verbindungen erfolgt in üblicher Weise anhand geläufiger pharmazeutisch-technischer Verfahren. Dazu werden die Wirkstoffe als solche oder in Form ihrer Salze zusammen mit geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Hilfs- und Trägerstoffen zu den für die verschiedenen Indikationen und Applikationsorten geeigneten Arzneiformen verarbeitet. Dabei können die Arzneimittel in der Weise hergestellt werden, daß die jeweils erwünschte Freisetzungsraten, z.B. eine rasche Anflutung und/oder ein Retard- bzw. Depoteffekt erzielt werden. Dabei kann die Steuerung der kontrollierten Freisetzung über längere oder kürzere Zeiträume und an verschiedenen Stellen des Intestinaltraktes, wie Magen und verschiedenen Darmabschnitten durch die Mischung unterschiedlich freisetzender Pelletsorten, polymere Überzüge, pH-abhängige Substanzen, Kern/Manteltabletten, Mehrschichttabletten, polymere und/oder lipide Matrix- bzw. Gerüstsubstanzen oder kombinierte Retardmaßnahmen erfolgen.

Bevorzugt ist im Falle von Wirkstoffkombinationen die getrennte Verarbeitung der Wirkstoffe (i) und/oder (ii) mit dem Stabilisator einerseits und eines oder mehrerer kombinierter Wirkstoffe (iii) andererseits. Das heißt, die Stabilität der Wirkstoffe (i) und (ii) lässt sich durch die getrennte Herstellung beispielsweise eines Granulats, von Pellets oder überzogenen Pulvern, Liposomen usw., enthaltend (i) und/oder (ii), den Cysteinylverbindungen einerseits und eines zweiten Granulats, enthaltend (iii), NSAID andererseits, weiter steigern.

Neben peroral verabreichbaren Arzneiformen können auch Injektabilia verabreicht werden. Diese können entweder in Form von Ampullen oder auch als sog. gebrauchsfertige Injektabilia, z.B. als Fertigspritzen oder Einmalspritzen, daneben auch in Durchstechflaschen zur mehrmaligen Entnahme hergerichtet sein. Die Verabreichung der Injektabilia oder von Infusionslösungen kann in Form der subkutanen (s.c.), intramuskulären (i.m.), intravenösen (i.v.) oder intrakutanen (i.c.) Applikation erfolgen. Die jeweils zweckmäßigen Injektionsformen können insbesondere als Lösungen, Kristallsuspensionen, nanopartikuläre oder kolloiddisperse Systeme, wie z.B. Hydrosole, hergestellt werden.

Die injizierbaren Zubereitungen können auch als Konzentrate hergestellt werden, welche mit wäßrigen isotonischen Verdünnungsmitteln auf die gewünschte Wirkstoffdosierung eingestellt werden können. Weiterhin können sie auch als Pulver, wie z.B. Lyophilisate, hergestellt werden, die dann vorzugsweise unmittelbar vor der Applikation mit geeigneten Verdünnungsmitteln aufgelöst oder dispergiert werden. Die Infusionen lassen sich ebenfalls in Form von isotonischen Lösungen, Fettémulsionen, Liposomenzubereitungen, Mikroémulsionen, Flüssigkeiten auf Basis von Mischmizellen, z.B. auf Basis von Phospholipiden, zubereiten. Wie Injektabilia können auch Infusionszubereitungen in Form von Konzentraten zum Verdünnen zubereitet werden. Die injizierbaren Zubereitungen können auch in Form von Dauerinfusionen sowohl in der stationären als auch in der ambulanten Therapie, z.B. in Form von Minipumpen, appliziert werden.

Den parenteralen Arzneiformen können beispielsweise Albumin, Plasmaexpander, oberflächenaktive Stoffe, organische Lösungsmittel, pH-beeinflussende Stoffe, komplexbildende Stoffe oder polymere Stoffe, insbesondere als Substanzen zur Beeinflussung der Adsorption des Wirkstoffes an Protein oder Polymeren oder auch mit dem Ziel hinzugefügt werden, die Adsorption des

Wirkstoffes an Materialien, wie Injektionsbestecke oder Verpackungsmittel, beispielsweise Kunststoff oder Glas, zu verringern.

Die Wirkstoffe können in den Parenteralia an Nanopartikel gebunden sein, beispielsweise an feinstverteilte Partikel auf Basis von Poly(meth)acrylaten, Polylactaten, Polyglycolaten, Polyaminsäuren oder Polyetherurethanen. Die parenteralen Zubereitungen können auch als Depotpräparate modifiziert sein, z.B. aufbauend auf dem multiple unit Prinzip, wenn die Wirkstoffe in feinst verteilter bzw. dispergierter, suspendierter Form oder als Kristallsuspension eingearbeitet sind oder aufbauend auf dem single unit Prinzip, wenn der Wirkstoff eingeschlossen ist in eine Arzneiform, z.B. eine Tablette oder ein Stäbchen, das anschließend implantiert wird. Häufig bestehen diese Implantate oder Depotarzneimittel bei single unit und multiple unit Arzneiformen aus sogenannten bioabbaubaren Polymeren, wie z.B. Polyester der Milch- und Glykolsäure, Polyetherurethanen, Polyaminoäuren, Poly(meth)acrylaten oder Polysacchariden.

Als Hilfs- und Trägerstoffe bei der Herstellung von Parenteralia kommen Aqua sterilisata, den pH-Wert beeinflussende Substanzen, wie z.B. organische und anorganische Säuren und Basen sowie deren Salze, Puffersubstanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Isotonisierungsmittel, wie z.B. Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Glucose und Fructose, Tenside bzw. oberflächenaktive Substanzen und Emulgatoren, wie z.B. Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (Tween<sup>®</sup>) oder z.B. Fettsäureester des Polyoxyethylens (Cremophor<sup>®</sup>), fette Öle, wie z.B. Erdnußöl, Sojabohnenöl und Rizinusöl, synthetische Fettsäureester, wie z.B. Ethyloleat, Isopropylmyristat und Neutralöl (Miglyol<sup>®</sup>), sowie polymere Hilfsstoffe wie z.B. Gelatine, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, von die Löslichkeit erhöhenden Zusätzen organischer Lösungsmittel wie z.B.

Propylenglycol, Ethanol, N,N-Dimethylacetamid, Propylenglycol oder komplexbildender Stoffe, wie z.B. Citraten und Harnstoff, Konservierungsmittel, wie z.B. Benzoësäurehydroxypropyl- und -methylester, Benzylalkohol, weitere Antioxidantien, wie z.B. Natriumsulfit und Komplexbildner als Stabilisatoren, wie z.B. EDTA, in Betracht.

Bei Suspensionen erfolgt ein Zusatz von Verdickungsmitteln zum Verhindern des Absetzens der Wirkstoffe von Tensiden und Peptisatoren, um die Aufschüttelbarkeit des Sediments zu sichern, oder von Komplexbildnern wie EDTA. Es lassen sich auch mit verschiedenen Polymeren Wirkstoffkomplexe erzielen, beispielsweise mit Polyethylenglykolen, Polystyrol, Carboxymethylcellulose, Pluronics® oder Polyethylenglykolsorbitanfettsäureestern. Der Wirkstoff lässt sich auch in Form von Einschlußverbindungen, z.B. mit Cyclodextrinen, in flüssige Zubereitungen inkorporieren. Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Dispergiermittel in Betracht. Zur Herstellung von Lyophilisaten werden Gerüstbildner, wie z.B. Mannit, Dextran, Saccharose, Humanalbumin, Lactose, PVP oder Gelatinesorten verwendet.

Soweit die Wirkstoffe nicht in Form der Base in die flüssigen Arzneizubereitungen eingearbeitet werden, lassen sie sich in Form ihrer Säureadditionssalze, Hydrate oder Solvate in den Parenteralia einsetzen.

Eine weitere systemische Applikationsform von Bedeutung ist die perorale Verabreichung als Tabletten, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Dragees, Pulver, Pellets, Mikrokapseln, Oblongkomprime, Granulate, Kautabletten, Lutschpastillen, Kaugummi, Sublingualtabletten oder Sachets. Diese festen peroral verabreichtbaren Formen lassen sich auch als Retard- bzw. Depotsysteme herrichten. Dazu zählen Arzneimittel mit einem Gehalt an einem oder mehreren mikronisierten Wirkstoffen,

Diffusions- und Erosionsformen auf Matrixbasis, z.B. unter Verwendung von Fetten, wachsartigen und/oder polymeren Stoffen, oder sog. Reservoirsysteme. Als Retardiermittel bzw. Mittel zur gesteuerten Freisetzung kommen film- oder matrixbildende Substanzen, wie z.B. Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Poly(meth)acrylatderivate (z.B. Eudragit<sup>®</sup>), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat sowohl in organischen Lösungen als auch in Form wässriger Dispersionen in Frage. In diesem Zusammenhang sind auch sogenannte bioadhäsive Präparate zu nennen, bei denen die erhöhte Verweilzeit im Körper durch intensiven Kontakt mit den Körperschleimhäuten erreicht wird. Ein Beispiel eines bioadhäsiven Polymers ist z.B. die Gruppe der Carbomere<sup>®</sup>.

Zur sublingualen Applikation sind insbesondere Komprimaten, wie z.B. nicht-zerfallende Tabletten in Oblongform geeigneter Größe mit langsamer Wirkstofffreigabe geeignet. Zum Zwecke einer gezielten Freisetzung der Wirkstoffe in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes lassen sich Mischungen aus an den verschiedenen Orten freisetzenden Pellets, z.B. Gemische aus magensaftlöslichen und dünndarmlöslichen bzw. magensaftresistenten und dickdarmlöslichen einsetzen. Dasselbe Ziel der Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes lässt sich auch durch entsprechend hergestellte Manteltabletten mit Kern konzipieren, wo bei der Mantel den Wirkstoff im Magensaft schnell freisetzt und der Kern den Wirkstoff im Dünndarmmilieu allmählich freigibt. Das Ziel einer gesteuerten Freisetzung an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts lässt sich auch durch Mehrschichttabletten erreichen. Die Pelletgemische mit unterschiedlich freigesetztem Wirkstoff lassen sich in Hartgelatinekapseln abfüllen.

Als weitere Hilfsstoffe zur Herstellung von Komprimaten, wie z.B. Tabletten oder Hart- und Weichgelatinekapseln sowie Dragees und Granulaten werden beispielsweise Gegenklebe- und

Schmier- und Trennmittel, Dispergiermittel, wie z.B. flammen-disperses Siliziumdioxid, Sprengmittel, wie z.B. verschiedene Stärkearten, PVP, Celluloseester als Granulier- oder Retardiermittel, wie z.B. wachsartige und/oder polymere Stoffe auf Eudragit<sup>®</sup>-, Cellulose- oder Cremophor<sup>®</sup>-Basis eingesetzt.

Antioxidantia, Süßungsmittel, wie z.B. Saccharose, Xylit oder Mannit, Geschmackskorrigenzien, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Direkttablettiermittel, wie z.B. mikrokristalline Cellulose, Stärke und Stärkehydrolysate (z.B. Celutab<sup>®</sup>), Milchzucker, Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidon und Dicalciumphosphat, Gleitmittel, Füllstoffe, wie z.B. Lactose oder Stärke, Bindemittel in Form von Lactose, Stärkearten, wie z.B. Weizen- oder Mais- bzw. Reisstärke, Cellulosederivate, wie z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Kieselerde, Talkum, Stearate, wie z.B. Magnesiumstearat, Aluminiumstearat, Calciumstearat, Talk, silikonisierter Talk, Stearinsäure, Cetylalkohol, hydrierte Fette verwendet.

In diesem Zusammenhang wären auch orale therapeutische Systeme, insbesondere aufbauend auf osmotischen Prinzipien, wie z.B. GIT (gastrointestinales therapeutisches System) oder OROS (orales osmotisches System) zu erwähnen.

Zu den peroral verabreichbaren Komprimaten zählen vor allem Brausetabletten, Brausegranulate und Tabs, welche beide rasch in Wasser lösliche oder suspendierbare und sofort trinkbare Instantarzneiformen darstellen. Als Tabletten- und Granulierhilfstoffe werden zur Herstellung der genannten Brauseformen unter anderem Systeme zur Entwicklung von gasförmigem, in wässrigem Milieu *in situ* gebildetem CO<sub>2</sub>, wie organische Säuren, z.B. Zitronensäure und Carbonate eingesetzt.

Zu den peroral verabreichbaren Formen zählen auch Lösungen, z.B. Tropfen, Säfte und Suspensionen, die nach den obenste-

hend angegebenen Verfahren hergestellt werden und zur Erhöhung der Stabilität noch Konservierungsmittel und gegebenenfalls aus Gründen der erleichterten Einnahme noch Aromastoffe und zur besseren Unterscheidbarkeit Farbstoffe sowie Antioxidantia und/oder zusätzlich zu den in dem Stabilisatorgemisch enthaltenen noch weitere Vitamine und Süßstoffe, wie Zucker oder künstliche Süßungsmittel enthalten können. Dies gilt auch für Trockensaft, die vor der Einnahme mit Wasser zubereitet werden. Zur Herstellung flüssig einzunehmender Formen wären auch Ionenaustauscherharze in Verbindung mit einem oder mehreren Wirkstoffen zu erwähnen.

Eine spezielle Abgabeform besteht in der Herrichtung von sog. Schwimmarzneiformen, beispielsweise auf Basis von Tabletten oder Pellets, die nach Kontakt mit Körperflüssigkeiten Gase entwickeln und deshalb an der Oberfläche der Magenflüssigkeit schwimmen. Weiterhin können auch sogenannte elektronisch gesteuerte Abgabesysteme formuliert werden, bei denen die Wirkstoffabgabe über externe elektronische Impulse gezielt auf die individuellen Bedürfnisse eingestellt werden können.

Eine weitere Gruppe systemisch verabreichbarer und gegebenenfalls auch topisch wirksamer Arzneiformen stellen rektal applizierbare Arzneimittel dar. Dazu zählen die Suppositorien und Klistierzubereitungen. Die Klistierzubereitungen können auf Basis von Tabletten mit wässrigen Lösungsmitteln zum Herstellen dieser Verabreichungsform hergerichtet werden. Auf der Grundlage von Gelatine oder anderen Trägerstoffen lassen sich auch Rektalkapseln bereitstellen.

Als Suppositoriengrundlagen kommen Hartfette, wie z.B. Witepsol<sup>®</sup>, Massa Estarinum<sup>®</sup>, Novata<sup>®</sup>, Kokosfett, Glycerin-Gelatine-Massen, Glycerin-Seifen-Gele und Polyethylenglykole in Betracht.

Als topisch, lokal oder regional verabreichbare Arzneimittel kommen als spezielle Zubereitungen die folgenden in Betracht: vaginal oder genital applizierbare Emulsionen, Cremes, Schaumtabletten, Depotimplantate, Ovula oder transurethral verabreichbare Instillationslösungen. Für die ophthalmologischen Applikationen eignen sich streng sterile Augensalben, -lösungen bzw. -tropfen oder -cremes und -emulsionen.

In gleicher Weise können für die Applikation am Ohr oder in der Nase entsprechende otologische Tropfen, Salben oder Cremes vorgesehen werden. Für die beiden vorstehend genannten Applikationen ist auch die Verabreichung von halbfesten Zubereitungen, wie z.B. Gelen auf Basis von Carbopol<sup>®</sup>-Typen oder anderen Polymerverbindungen, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon und Cellulosederivaten möglich.

Zur herkömmlichen Applikation auf der Haut oder auch der Schleimhaut lassen sich übliche Emulsionen, Gele, Salben, Cremes oder mischphasige bzw. amphiphile Emulsionssysteme (Öl/Wasser-Wasser/Öl-Mischphase) sowie Liposomen und Transfersomen nennen. Als Hilfs- bzw. Trägerstoffe eignet sich beispielsweise Natriumalginat als Gelbildner zur Herstellung einer geeigneten Grundlage oder Cellulosederivate, wie z.B. Guar- oder Xanthangummi, anorganische Gelbildner, wie z.B. Aluminiumhydroxide oder Bentonite (sog. thixotrope Gelbinder), Polyacrylsäurederivate, wie z.B. Carbopol<sup>®</sup>, Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose oder Carboxymethylcellulose. Weiterhin kommen amphiphile niedermolekulare Verbindungen sowie Phospholipide in Betracht. Die Gele können entweder als Hydrogele auf Wasserbasis oder als hydrophobe Organogele, beispielsweise auf Basis von Gemischen niedermolekularer Paraffinkohlenwasserstoffe und Vaseline vorliegen.

Derartige pharmazeutische bzw. dermatologische Zubereitungen eignen sich nicht nur hervorragend als Arzneimittel bei den

vorstehend genannten Indikationen, sondern auch als ausgezeichnete dermale oder muköse Schutzfilme oder schützende Abdeckungen gegenüber aggressiven Umwelteinflüssen.

Für die Herstellung dieser Mittel lassen sich als Emulgatoren anionische, kationische oder neutrale Tenside, beispielsweise Alkaliseifen, Metallseifen, Aminseifen, sulfurierte und sulfonierte Verbindungen, Invertseifen, hohe Fettalkohole, Partialfettsäureester des Sorbitans und Polyoxyethylensorbitans, z.B. Lanette-Typen, Wollwachs, Lanolin oder andere synthetische Produkte zur Herstellung der Öl/Wasser- und/oder Wasser/Öl-Emulsionen einsetzen.

Hydrophile Organogele können beispielsweise auf Basis hochmolekularer Polyethylenglykole zubereitet werden. Diese gelartigen Formen sind abwaschbar. Als Lipide in Form fett- und/oder öl- und/oder wachsartiger Komponenten zur Herstellung der Salben, Cremes oder Emulsionen werden Vaseline, natürliche oder synthetische Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, z.B. als Mono-di- oder -triglyceride, Paraffinöl oder vegetabilische Öle, gehärtetes Rizinusöl oder Kokosöl, Schweinefett, synthetische Fette, z.B. auf Capryl-, Caprin-, Laurin- und Stearinsäurebasis wie z.B. Softisan<sup>®</sup> oder Triglyceridgemischen wie Miglyol<sup>®</sup> eingesetzt.

Zur Einstellung des pH-Wertes können osmotisch wirksame anorganische oder organische Säuren sowie Laugen, z.B. Salzsäure, Citronensäure, Natronlauge, Kalilauge, Natriumhydrogencarbonat, ferner Puffersysteme, wie z.B. Citrat, Phosphat, Tris-Puffer oder Triethanolamin verwendet werden.

Zur Erhöhung der Stabilität können noch Konservierungsmittel, z.B. wie Methyl oder Propylbenzoat (Parabene) oder Sorbinsäure hinzugesetzt werden.

Als weitere topisch applizierbare Formen lassen sich Pasten, Puder oder Lösungen erwähnen. Die Pasten enthalten als konsistenzgebende Grundlagen oft lipophile und hydrophile Hilfsstoffe mit sehr hohem Feststoffanteil.

Die Puder oder topisch applizierbare Pulver können zur Erhöhung der Dispersität sowie des Fließ- und Gleitvermögens sowie zur Verhinderung von Agglomeraten, z.B. Stärkearten, wie Weizen- oder Reisstärke, flammendisperses Siliziumdioxid oder Kieselgerden, die auch als Verdünnungsmittel dienen, enthalten.

Als nasale Applikationsformen dienen Nasentropfen oder Nasensprays. In diesem Zusammenhang können auch Vernebler, Dosieraerosole oder Nasencreme oder -salbe zur Verwendung gelangen.

Nasenspray oder Trockenpulverzubereitungen sowie Dosieraerosole eignen sich darüber hinaus auch zur systemischen Verabreichung der Wirkstoffe.

Diese Druck- bzw. Dosieraerosole und Trockenpulverzubereitungen können inhaliert bzw. insuffliert werden. Derartige Verabreichungsformen haben auch für die direkte, regionale Applikation in der Lunge oder Bronchien und Kehlkopf eine gewisse Bedeutung erlangt. Dabei können die Trockenpulverzusammensetzungen beispielsweise als Wirkstoff-Softpellets, als Wirkstoff-Pulvermischung mit geeigneten Trägerstoffen, wie z.B. Lactose und/oder Glukose formuliert werden. Für die Inhalation oder Insufflation eignen sich übliche Applikatoren, die sich zur Behandlung des Nasen-, Mund- und/oder Rachenraums eignen. Die Wirkstoffe lassen sich auch mittels eines Ultraschallvernebelungsgerätes applizieren. Als Treibgase für Aerosol-Sprühformulierungen bzw. Dosieraerosole eignen sich z.B. Tetrafluorethan oder HFC 134a und/oder Heptafluorpropan oder HFC 227, wobei nichtfluorierte Kohlenwasserstoffe oder andere bei Normaldruck und Raumtemperatur gasförmige Treib-

mittel, wie z.B. Propan, Butan oder Dimethylether bevorzugt sein können. Anstelle der Dosieraerosole lassen sich auch treibgasfreie, manuelle Pumpsysteme verwenden.

Zweckmäßigerweise können die Treibgasaerosole auch oberflächenaktive Hilfsstoffe enthalten, wie z.B. Isopropylmyristat, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitantrioleat, Le- cithine oder Sojalecithin.

Für die regionale Applikation in situ sind z.B. Lösungen zur Instillation, beispielsweise zur transurethralen Verabreichung bei Blasentumoren oder Genitaltumoren, oder zur Perfusion bei Lebertumoren oder anderen Organcarcinomen geeignet.

Die jeweils geeigneten Arzneiformen lassen sich in Einklang mit den Rezepturvorschriften und Verfahrensweisen auf der Basis pharmazeutisch-physikalischer Grundlagen, wie sie beispielsweise in den folgenden Handbüchern beschrieben und in den vorliegenden Erfindungsgegenstand im Hinblick auf die Herstellung der jeweils geeigneten Arzneimittel eingeschlossen sind:

Physical Pharmacy (A.N. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata), 2nd Ed., Philadelphia Pennsylvania, (1970), dt. Ausgabe: Physikalische Pharmazie, (1987), 3. Auflage, Stuttgart;

R. Voigt, M. Bornschein, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, Weinheim, (1984), 5. Auflage;

P.H. List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsge- sellschaft mbH, Stuttgart, (1985), 4. Auflage;

H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, (1991), 2. Auflage;

A.T. Florence, D. Attwood, *Physicochemical Principles of Pharmacy*, The Maximillan Press Ltd., Hongkong, (1981);

Hager's *Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, 5. Auflage;

L.A. Trissel, *Handbook on injectable Drugs*, American Society of Hospital Pharmacists, (1994), 8. Auflage;

Y.W. Chien, *Transdermal Controlled Systemic Medications*, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1987);

K.E. Avis, L. Lachmann, H.A. Liebermann, *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volum 2, Marcel Dekker Inc., New York - Basel, (1986);

B.W. Müller, *Controlled Drug Delivery*, Paperback APV, Band 17, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1987);

H. Asch, D. Essig, P.C. Schmidt, *Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1984);

H.A. Liebermann, L. Lachman, J.B. Schwartz, *Pharmaceutical Desage forms: Tablets*, Volume 1, Marcel Dekker Inc. New York, 2. Auflage (1989);

D. Chulin, M. Deleuil, Y. Pourcelot, *Powder Technology and Pharmaceutical Processes*, in J.C. Williams, T. Allen, *Handbook of Powder Technology*, Elsevier Amsterdam - London - New York - Tokyo, (1994);

J.T. Carstensen, *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms*, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster - Basel, (1993).

**HERSTELLUNGSBEISPIEL**

Zur Herstellung von Brausezubereitungen werden pro Dosiseinheit 50, 100, 300, 400, 500 oder 600 mg N-Acetylcystein oder die entsprechende Menge an Glutathion, 2, 5, 10, 20, 25, 30 oder 50 bis 60 mg von (a), der Ascorbinsäureverbindung, von (c), einem oder mehreren Carotinoiden, von (c), einem oder mehreren Tocopherolen, und/oder von (d), einem oder mehreren Flavonoiden wie Rutin oder Aesculin und ggf. Polyphenolen wie Kaffeesäure(amid) oder entsprechenden Extrakten aus Citrusfrüchten oder grünem Tee in den nämlichen Dosiseinzeldosierungen in üblicher Weise mit pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen zu einem Granulat oder Pulver verarbeitet, wobei als Kohlendioxid entwickelnde Substanzen bevorzugt organische Säuren wie Zitronen- und/oder Weinsäure nebst Carbonaten, wie bevorzugt Natriumhydrogencarbonat eingesetzt und das Endgemisch erforderlichenfalls ggf. unter Zusatz von Gleit-, Ge- genklebe- und Schmiermitteln sowie erforderlichenfalls weiteren üblichen Tablettierhilfsstoffen kompaktiert wird. Im Falle der Kombination mit NSAID, insbesondere mit Di-clofenac werden pro Dosiseinheit je nach erwünschter Wirkungstärke, Wirkäquivalenz und Wirktyp bzw Pharmakokinetik eine Menge von 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600 oder mehr mg bevorzugt zu einem separaten Granulat oder Pulver verarbeitet, zu dem vorstehend hergerichteten Granulat zugemischt und gewünschtenfalls in üblicher Weise zu Tabletten komprimiert. Die angegebenen Mengen an Wirkstoff(en) und Stabilisatorge- misch können erforderlichenfalls je nach Dosierung jeweils halbiert oder auch verdoppelt oder verdreifacht werden. Die so erhaltenen Arzneiformen werden vor Feuchtigkeit geschützt in üblicher Weise konfektioniert.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Stabilisiertes Arzneimittel mit einem Gehalt an Cysteinyl- oder Dicysteinylverbindungen, insbesondere N-Acetylcystein gegen Bronchien- und Lungenerkrankungen und/oder Glutathion, ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum/Analgetikum (NSAID), insbesondere Diclofenac zur Unterdrückung von Organ-, insbesondere Leber- und Entzündungsschäden als alleinige(n) Wirkstoff(e), enthaltend ein Stabilisatorgemisch, bestehend aus mindestens 3 Komponenten der Reihe
  - a) Ascorbinsäure (Vitamin C) oder dessen Salzen oder Estern,
  - b) einem oder mehreren Tocopherolen (Vitamin E),
  - c) einem oder mehreren Carotinoiden und/oder Vitamin A,
  - d) einem oder mehreren natürlichen oder synthetischen Flavonoiden, Bioflavonoiden, Flavanolen oder Catechinen einschließlich Anthocyane und deren Glykosiden

sowie erforderlichenfalls für perorale, topische, parenterale oder rektale Verabreichungsformen pharmazeutisch geeignete Additive und/oder Trägerstoffe.

2. Stabilisiertes Arzneimittel nach Anspruch 1, daß das nichtsteroidale Antiphlogistikum aus der aus Paraaminophenolen, insbesondere Paracetamol, Salizylaten, insbesondere Acetylsalicylsäure, Diflunisal oder Cholinsalicylat, Essigsäurederivaten wie Indometacin oder Acemetacin, Propionsäurederivaten, insbesondere Ibuprofen, Ketoprofen oder Naproxen, Indolderivaten, insbesondere Sulindac, Oxicamderivaten, wie Prioxicam, Fenamatderivaten wie Mefenaminsäure oder Pyrazolderivaten, insbesondere Phenylbutazon, Phenazon, Propy-

phenazon oder Metamizol, bestehenden Gruppe sowie deren ggf. existierenden pharmakologisch aktiven Enantiomeren oder anderen optischen Isomeren ausgewählt ist.

3. Stabilisiertes Arzneimittel nach Anpruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Bestandteil b) des Stabilisatorgemisches aus einer oder mehreren Verbindungen natürlichen oder synthetischen Ursprungs der Reihe  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Tocopherol wie auch das all-rac- $\alpha$ -Tocopherol, Tocol,  $\alpha$ -Tocopherolhydrochinon,  $\alpha$ -Tocopherolchinon, oder deren Derivaten wie den Acetaten, Succinaten, Nicotinaten oder Poly(oxyethylen)succinaten, Ubichinonen, Bovichinonen, Plastochinonen oder Menachinonen ausgewählt ist.

4. Stabilisiertes Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Bestandteil c) des Stabilisatorgemisches aus einem oder mehreren Verbindungen sowie deren Derivaten natürlichen oder synthetischen Ursprungs der Reihe Canthaxanthin, Rhodoxanthin, Capsorubin, Zeaxanthin,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ - und/oder  $\zeta$ -Carotin, Lycopin, Capsanthin, Cryptoxanthin, Crocetin, Lutein, Decapren- $\beta$ -Carotin, Dodecapren- $\beta$ -Carotin, Astaxanthin, Violaxanthin oder Bixin ausgewählt ist.

5. Stabilisiertes Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Bestandteil d) aus einer oder mehreren Verbindungen sowie deren Derivaten wie Glukosiden natürlichen oder synthetischen Ursprungs der Reihe der Flavonoide bzw Bioflavonoide oder Flavanole wie dem Chrysin, Apigenin, Fisetin, Kämpferol, Luteolin, Galangin, Gossypetin, Morin, Myricetin, Naringin, Quercetin, Robinetin, Anthocyaninen, Rutin, Hesperidin, Taxifolin, Catechin, Epicatechin, Epicatechingallat, Gallocatechin, Epigallocatechingallat, Tangeretin, Eriodictyol, Naringenin, Rutin, Troxerutin

(Quercetinrutosid), Aesculin, Aesculetin, Skimmin, Umbelliferon, entsprechenden anderen Glykosiden wie Aesculosid oder Anthocyanosiden, Rutosiden wie dem Tri(hydroxyethyl)rutosid, Ruscogeninen, O-( $\beta$ -Hydroxyethyl)-rutosiden sowie natürlichen Extrakten aus Citrusfrüchten, Myrtillum Arten, Melilotus Arten, Hypericum Arten, oder anderen Bioflavonoide liefernden Pflanzenextrakten ausgewählt sind.

6. Stabilisiertes Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliches Stabilisierungsmittel bezüglich der Komponente d) eine oder mehrere Verbindungen natürlichen oder synthetischen Ursprungs aus der Reihe der Polyphenole wie Kaffeesäureester, Kaffeesäureamide, Ethoxyquin, Carnosinsäure, Carnosol sowie Derivaten dieser Verbindungen, Auszügen aus Thea-Arten, Rosmarin-Arten oder anderen derartigen natürlichen Phenolverbindungen liefernden Pflanzen enthalten sind.

7. Stabilisiertes Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß flüssige wässrige oder Lipide enthaltende Zubereitungen als Solubilisatoren einen Lösungsmittler aus der Reihe Polyoxyethylenglycerolfettsäureester in Form von Monolaurat, Monostearat, Monooleat, Triricinoleat oder Trihydroxystearat (Cremophor-Typen, Tegin-Typen, Phospholipiden wie z.B. Lecithinen ggf. neben organischen, pharmazeutisch verträglichen Lösungsmitteln wie Alkoholen in Form von Ethanol, Isopropanol, Butanol enthalten, wobei ein oder mehrere Wirkstoffe, einzeln oder in Kombination miteinander, insbesondere das N-Acetylcystein oder ein oder mehrere nichtsteroidale Entzündungshemmer (Antiphlogistika) / Analgetika in liposomaler feinstverteilter oder Targetform oder auch mikronisiert vor-liegen können.

8. Stabilisiertes Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Mengenverhältnis von (i) dem Cysteinyl- bzw. Dicysteynl-derivat, insbesondere N-Acetyl-cystein und/oder (ii) Glutathion : (iii) einem oder mehreren nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) sowie : (iv) dem Stabilisatorgemisch

0-2,0 Gew.-T.(i) und/oder 0-2,0 Gew.-T.(ii) : 0-2,0 Gew.-T.(iii) : 0,05-1,0 Gew.-T.(iv) beträgt.

9. Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von ggf. überzogenen, magensaftresistenten und/oder retardierten Kapseln, Komprimaten, Sublingual- oder Kautabletten, Kaugummi, Pastillen, Brausezubereitungen, Tabs, Granulaten, Pellets, Mikrokapseln, Trockensaft, Pulver, Injektions- und Infusionspräparaten, Suppositorien, Tropfen, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosolen, Verneblern, Zerstäubern, Sprays, Liposomenzubereitungen, transdermalen Zubereitungen, Pflastern, Pasten, Emulsionen, Cremes oder Gelen vorliegt.

10. Stabilisiertes Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß jeweils ein oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe der jeweils stabilisierten cysteinyl-haltigen Verbindung(en) und ggf. dem Glutathion sowie die NSAID-Verbindung(en) in separater Form in den Arzneizubereitungen bzw. als getrennte Arzneiformen, beispielsweise als perorale feste Arzneiform, insbesondere in Form von Komprimaten oder Kapseln einerseits, und Ampullen andererseits in der Arzneimittelpackung nebeneinander vorliegen.

11. Stabilisiertes Arzneimittel nach den Ansprüchen 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Brausetablette, Brausegranulat oder Tabs vorliegt, wobei der Wirkstoff oder

die Wirkstoffe (i) als Cysteinylverbindung in Einzeldosierungen von 10mg, 20mg, 25mg, 50mg, 100 mg oder 200 mg oder der jeweils 2-, 3-, 4- oder 5-fachen Menge davon, insbesondere als N-Acetylcystein zusammen mit dem Stabilisatorgemisch aus mindestens 3 oder 4 Komponenten a), b), c) und d) aus der Reihe Ascorbinsäureverbindungen, Vitamin A (Carotinoide), Vitamin E (Tocopherole) und/oder einem oder mehreren Flavonoiden wie Rutin, Aesculin, Catechin, pflanzlichen Polyphenolen wie Kaffeesäure und/oder bioflavonoidhaltigen Extrakt(en) aus Citrusfrüchten in Einzeldosierungen von jeweils 2,0mg, 2,5mg, 5,0mg, 10mg oder 20mg bzw. der jeweils 2-, 3-, 4-, 5- oder 10-fachen Menge davon, ggf. in Kombination mit Glutathion (ii) in Einzeldosierungen von 25mg 50mg, 100mg, 200mg oder 250mg bzw. der jeweiligen 2-, 3- oder 4-fachen Menge davon und ggf. weiter in Kombination mit (iii) NSAID-Verbindungen, insbesondere mit Diclofenac jeweils in einer Menge 25mg, 50mg, 100mg oder 200mg bzw. der jeweiligen 2-, 3-, 4-, 5- oder 10-fachen Menge davon zusammen mit üblichen Tablettier- und Granulierhilfsstoffen sowie bei den Brausezubereitungen, mit Kohlendioxid entwickelnden organischen Säuren wie Zitronensäure und Weinsäure und Carbonaten wie Natriumhydrogencarbonat, Granulierhilfsstoffen, Aromastoffen, Süßungsmitteln wie Saccharin und/oder Zuckern wie Mannit, Sorbit und erforderlichenfalls üblichen Trägerstoffen vorliegen.

12. Stabilisiertes Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich noch Spurenelemente, insbesondere Selen beispielsweise in einer Einzel- oder Tagesdosismenge von jeweils 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,24, 0,4, 0,5 bis maximal 0,8 oder 1,0 mg als Selenit oder Selenat, z. B. als Natriumsalz enthält.

13. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 - 12, dadurch gekennzeichnet, daß es ganz frei ist von dem Stabilisatoren gemisch a), b), c) und/oder d) bzw. lediglich eine, zwei oder drei dieser Stabilisatorkomponenten enthält.

14. Verwendung von Cysteinyl- oder Dicysteinylverbindungen, insbesondere N-Acetylcystein und/oder Glutathion, zusammen mit einem Stabilisatorgemisch, bestehend aus mindestens 3 Komponenten der Reihe

- a) Ascorbinsäure (Vitamin C) oder dessen Salzen oder Estern,
- b) einem oder mehreren Tocopherolen (Vitamin E),
- c) einem oder mehreren Carotinoiden und/oder Vitamin A,
- d) einem oder mehreren natürlichen oder synthetischen Flavonoiden, Bioflavonoiden, Flavanolen oder Catechinen einschließlich Anthocyane und deren Glykosiden

sowie erforderlichenfalls für perorale, topische, parenterale oder rektale Verabreichungsformen pharmazeutisch geeignete Additive und/oder Trägerstoffe, ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum/Analgetikum (NSAID), insbesondere Diclofenac als alleinige(n) Wirkstoff(e), zur Herstellung von Arzneimitteln zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Atemwege und zur Unterdrückung von Organ- und Entzündungsschäden, insbesondere der Leber.

15. Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Bronchien und Lunge, sowie von Otitis, Sinusitis, Laryngitis, Mukoviszidose, rheumatischen Störungen bzw. Entzündungen, Schmerzzuständen, Strahlenschäden, zur Detoxication, insbesondere von Arzneimittelschäden, zur

Prophylaxe und Therapie von Carcinomen, ggf. in Kombination mit Cytostatika, zur Organperfusion oder Prophylaxe von Transplantatabstossungen.

16. Verwendung eines Gemisches, bestehend aus mindestens 3 Komponenten der Reihe

- a) Ascorbinsäure (Vitamin C) oder dessen Salzen oder Estern,
- b) einem oder mehreren Tocopherolen (Vitamin E),
- c) einem oder mehreren Carotinoiden und/oder Vitamin A,
- d) einem oder mehreren natürlichen oder synthetischen Flavonoiden, Bioflavonoiden, Flavanolen oder Catechinen einschließlich Anthocyane und deren Glykosiden

zur Stabilisierung von Arzneiformen mit einem Gehalt an einer oder mehreren Cysteinylverbindungen, insbesondere N-Acetylzystein sowie erforderlichenfalls für perorale, topische, parenterale oder rektale Verabreichungsformen pharmazeutisch geeigneten Additiven und/oder Trägerstoffen, ggf. in Kombination mit einer oder mehreren NSAID-Verbindungen, insbesondere Diclofenac.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/01941

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K45/06 A61K31/195 A61K31/375 A61K38/06 A61K31/015  
A61K31/355 A61K47/00

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L	DE 297 07 005 U (KLINGE PHARMA GMBH & CO KG) 26 June 1997 see the whole document ----	1-16
X	WO 96 10402 A (DYKE KNOX VAN) 11 April 1996 see page 7, line 23 – page 8, line 21; claims 1,3,4,6-8,10-14 see page 6, line 28 – page 7, line 13; claims 57-64 see page 9, line 5-17; table 2 see page 9, line 17-22 ---- -/-	1-4, 8-13,16

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### ° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

7 January 1998

26/01/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/01941

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 21368 A (LIFE SCIENCES TECH INC) 10 December 1992  see page 4, line 26-32; tables 1,2 see page 5, line 1-11 see page 2, line 13-32 see page 6, line 3-31; claims 1,2,4-8 ---	1,3,4,9, 11,12, 14,15
X	DE 35 42 309 A (CARDONA FEDERICO DR) 4 June 1987  see page 6, line 58 - page 7, line 5; claims 1-3 ---	1,3,4,8, 9,12,14, 15
X	WO 91 11117 A (UNIV TEXAS) 8 August 1991  see page 3, line 18-20 see page 5, line 30-35 see page 16, line 11-25 see page 6, line 11-13 see page 10, line 35-40 see page 11, paragraph 2 see page 12, paragraph 2 see page 35, line 1-20 see page 33, line 33 - page 34, line 9; claims 1,2,4 see page 41, paragraph 2 see page 43, line 6 - page 44 see page 16, paragraph 3 - page 18, paragraph 2 ---	1,3-5, 7-9,12, 14,15
X	US 5 629 023 A (BLAND JEFFREY S) 13 May 1997  see column 2, line 33-61; claims 1,2 see column 3, line 7-13 see column 6, line 43-52 ---	1,3,4,9, 11,12, 14,15
X	EP 0 511 895 A (BARITIU GEORGES) 4 November 1992  see page 3, line 1-30; claims 7,8 ---	1,3-5,8, 9,11,12, 14,15
X	CHEN, TAPPEL: "Protection of Multiple Antioxidants against Heme Protein Oxidation and Lipid Peroxidation Induced by CBrCl <sub>3</sub> in Liver, Lung, Kidney, Heart and Spleen" J. AGRIC. FOOD CHEM., vol. 44, no. 3, 1996, pages 854-854-858, XP002051329 see page 857; table 1 ---	1,3-5,8, 10,12-14
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/01941

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 595 766 A (CIBA GEIGY AG) 4 May 1994 see page 2, line 36-51; claims 1,2,4; examples 1-4 see page 2, line 4-10 ---	1,2,13
X	WO 94 02036 A (METAGENICS INC) 3 February 1994 see page 11, line 35-42 see page 17; claims 7,20; example ---	1,3,4,8, 12,14
X	US 5 156 852 A (LA HAYE PETER G ET AL) 20 October 1992 see column 2, line 57-64 see column 7, line 20-25; claims 1,2,6 -----	1,3-5,8, 12,13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/01941

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 29707005 U	26-06-97	NONE		
WO 9610402 A	11-04-96	US 5686436 A		11-11-97
		AU 3760395 A		26-04-96
		CA 2201774 A		11-04-96
		EP 0784471 A		23-07-97
WO 9221368 A	10-12-92	AU 2187992 A		08-01-93
		EP 0604433 A		06-07-94
DE 3542309 A	04-06-87	NONE		
WO 9111117 A	08-08-91	AT 147592 T		15-02-97
		AU 646840 B		10-03-94
		AU 7241491 A		21-08-91
		CA 2074527 A		06-08-91
		DE 69124223 D		27-02-97
		DE 69124223 T		30-04-97
		EP 0514451 A		25-11-92
US 5629023 A	13-05-97	US 5637324 A		10-06-97
EP 0511895 A	04-11-92	FR 2675996 A		06-11-92
EP 0595766 A	04-05-94	AU 4905293 A		05-05-94
		CA 2108820 A		23-04-94
		FI 934593 A		23-04-94
		HU 75684 A		28-05-97
		JP 6199662 A		19-07-94
		NO 933782 A		25-04-94
		US 5389681 A		14-02-95
		ZA 9307822 A		22-04-94
WO 9402036 A	03-02-94	US 5292538 A		08-03-94
		AU 669003 B		23-05-96
		AU 4992893 A		14-02-94
		EP 0651617 A		10-05-95
US 5156852 A	20-10-92	US 5075116 A		24-12-91

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01941

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K45/06 A61K31/195 A61K31/375 A61K38/06 A61K31/015  
A61K31/355 A61K47/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>3</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
L	DE 297 07 005 U (KLINGE PHARMA GMBH & CO KG) 26.Juni 1997 siehe das ganze Dokument ---	1-16
X	WO 96 10402 A (DYKE KNOX VAN) 11.April 1996 siehe Seite 7, Zeile 23 - Seite 8, Zeile 21; Ansprüche 1,3,4,6-8,10-14 siehe Seite 6, Zeile 28 - Seite 7, Zeile 13; Ansprüche 57-64 siehe Seite 9, Zeile 5-17; Tabelle 2 siehe Seite 9, Zeile 17-22 ---	1-4, 8-13,16

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- <sup>3</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01941

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 92 21368 A (LIFE SCIENCES TECH INC) 10.Dezember 1992  siehe Seite 4, Zeile 26-32; Tabellen 1,2 siehe Seite 5, Zeile 1-11 siehe Seite 2, Zeile 13-32 siehe Seite 6, Zeile 3-31; Ansprüche 1,2,4-8 ---	1,3,4,9, 11,12, 14,15
X	DE 35 42 309 A (CARDONA FEDERICO DR) 4.Juni 1987  siehe Seite 6, Zeile 58 - Seite 7, Zeile 5; Ansprüche 1-3 ---	1,3,4,8, 9,12,14, 15
X	WO 91 11117 A (UNIV TEXAS) 8.August 1991  siehe Seite 3, Zeile 18-20 siehe Seite 5, Zeile 30-35 siehe Seite 16, Zeile 11-25 siehe Seite 6, Zeile 11-13 siehe Seite 10, Zeile 35-40 siehe Seite 11, Absatz 2 siehe Seite 12, Absatz 2 siehe Seite 35, Zeile 1-20 siehe Seite 33, Zeile 33 - Seite 34, Zeile 9; Ansprüche 1,2,4 siehe Seite 41, Absatz 2 siehe Seite 43, Zeile 6 - Seite 44 siehe Seite 16, Absatz 3 - Seite 18, Absatz 2 ---	1,3-5, 7-9,12, 14,15
X	US 5 629 023 A (BLAND JEFFREY S) 13.Mai 1997  siehe Spalte 2, Zeile 33-61; Ansprüche 1,2 siehe Spalte 3, Zeile 7-13 siehe Spalte 6, Zeile 43-52 ---	1,3,4,9, 11,12, 14,15
X	EP 0 511 895 A (BARITIU GEORGES) 4.November 1992  siehe Seite 3, Zeile 1-30; Ansprüche 7,8 ---	1,3-5,8, 9,11,12, 14,15
X	CHEN, TAPPEL: "Protection of Multiple Antioxidants against Heme Protein Oxidation and Lipid Peroxidation Induced by CBrC13 in Liver, Lung, Kidney, Heart and Spleen" J. AGRIC. FOOD CHEM., Bd. 44, Nr. 3, 1996, Seiten 854-854-858, XP002051329 siehe Seite 857; Tabelle 1 ---	1,3-5,8, 10,12-14
1		-/-

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01941

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 595 766 A (CIBA GEIGY AG) 4.Mai 1994 siehe Seite 2, Zeile 36-51; Ansprüche 1,2,4; Beispiele 1-4 siehe Seite 2, Zeile 4-10 ----	1,2,13
X	WO 94 02036 A (METAGENICS INC) 3.Februar 1994 siehe Seite 11, Zeile 35-42 siehe Seite 17; Ansprüche 7,20; Beispiel ----	1,3,4,8, 12,14
X	US 5 156 852 A (LA HAYE PETER G ET AL) 20.Oktober 1992 siehe Spalte 2, Zeile 57-64 siehe Spalte 7, Zeile 20-25; Ansprüche 1,2,6 -----	1,3-5,8, 12,13

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01941

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 29707005 U	26-06-97	KEINE		
WO 9610402 A	11-04-96	US 5686436 A		11-11-97
		AU 3760395 A		26-04-96
		CA 2201774 A		11-04-96
		EP 0784471 A		23-07-97
WO 9221368 A	10-12-92	AU 2187992 A		08-01-93
		EP 0604433 A		06-07-94
DE 3542309 A	04-06-87	KEINE		
WO 9111117 A	08-08-91	AT 147592 T		15-02-97
		AU 646840 B		10-03-94
		AU 7241491 A		21-08-91
		CA 2074527 A		06-08-91
		DE 69124223 D		27-02-97
		DE 69124223 T		30-04-97
		EP 0514451 A		25-11-92
US 5629023 A	13-05-97	US 5637324 A		10-06-97
EP 0511895 A	04-11-92	FR 2675996 A		06-11-92
EP 0595766 A	04-05-94	AU 4905293 A		05-05-94
		CA 2108820 A		23-04-94
		FI 934593 A		23-04-94
		HU 75684 A		28-05-97
		JP 6199662 A		19-07-94
		NO 933782 A		25-04-94
		US 5389681 A		14-02-95
		ZA 9307822 A		22-04-94
WO 9402036 A	03-02-94	US 5292538 A		08-03-94
		AU 669003 B		23-05-96
		AU 4992893 A		14-02-94
		EP 0651617 A		10-05-95
US 5156852 A	20-10-92	US 5075116 A		24-12-91